

## \* NOTICES \*

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

---

## [Claim(s)]

1. Method of adjusting lipid concentration that therapy which adjusts lipid concentration consists of prescribing effective quantity of acyl-CoA cholesterol O-acyltransferases (ACAT) inhibitor and HMGCoA reductase inhibitor for the patient on therapy in required mammalian.
2. Remedy constituent for adjusting lipid concentration in mammalian which consists of effective quantity of acyl-CoA cholesterol O-acyltransferases (ACAT) inhibitor and HMGCoA reductase inhibitor on therapy with support which can be permitted on remedy.
3. ACAT Inhibitor Sulfamic Acid, [[6[ 2, 4, and ]-Tris (1-Methylethyl) Phenyl] Acetyl]-2, 6-Screw [(1-Methylethyl) Phenyl Ester;  
2, 6-bis(1-methylethyl) phenyl [[6[ 2 and ]-bis(1-methylethyl) phenyl] Sulfonyl] carbamate 1 sodium salt;  
N-(2, 6-IIISO-propyl-phenyl)-2-phenyl-chestnut amidocarbonic acid dodecyl ester;  
N-(2, 6-diisopropylphenyl)-2-(2-dodecyl-2H-tetrazole-5-IRU)-2-phenyl-acetamide;  
2 and 2-dimethyl-N-(2, 4, 6-trimethoxyphenyl) DOSEKAN amide; -- and -- N-[2 and 6-bis(1-methylethyl) phenyl]-N'-[-- [1-[4-(dimethylamino) phenyl] cyclopentyl] methyleurea little salt acid chloride;  
since -- the remedy constituent according to claim 2 which is a compound exceeding one or it which is chosen, and is a compound with which an HMGCoA reductase inhibitor exceeds one or it which is chosen from rivastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, and atrovastatin.  
ACAT Inhibitor 4. 2, 6-Bis(1-Methylethyl) Phenyl [[6[ 2, 4, and ]-Tris (1-Methylethyl) Phenyl] Acetyl] SURUFA Mate, N-(2, 6-IIISO-propyl-phenyl)-2-phenyl-chestnut amidocarbonic acid dodecyl ester, And are chosen out of an N-(2, 6-diisopropylphenyl)-2-(2-dodecyl-2H-tetrazole-5-IRU)-2-phenyl-acetamide. It is a compound exceeding one or it. And an HMGCoA reductase inhibitor The remedy constituent according to claim 2 which is a compound exceeding one or it which is chosen from rivastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, and atrovastatin.
5. Remedy constituent according to claim 2 which is compound with which ACAT inhibitor is 2 and 6-bis(1-methylethyl) phenyl [[6[ 2, 4, and ]-tris (1-methylethyl) phenyl] Acetyl] SURUFA mate, and exceeds one or it as which HMGCoA reductase inhibitor is chosen from rivastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, and atrovastatin.
6. Support Which Can be Permitted on Remedy -- Therapy Top -- 2 of Effective Amount, and 6-Bis(1-Methylethyl) Phenyl [[6[ 2, 4, and ]-Tris (1-Methylethyl) Phenyl] Acetyl]  
The remedy constituent for adjusting lipid concentration in mammalian which consists of a SURUFA mate and atrovastatin.
7. Are Chosen out of Making Vasodilatation Induce, in order to Adjust Condition of Blood Vessel, and Flow of Blood in Preventing Condensation of Platelet, Decreasing Adhesion of Blood Vessel Wall, and List. How to consist of being the approach of recovering endogenous blood vessel inner-bark-dependence activity, and prescribing for the patient the HNG-CoA reductase inhibitor exceeding the ACAT inhibition compound which exceeds one or it of an effective amount on a therapy in the required

mammalian of said therapy and one, or it.

ACAT Inhibitor 8. Sulfamic Acid and [[6[ 2, 4, and ]-Tris (Methylethyl) Phenyl] Acetyl] -, 2 and 6-screw [ Phenyl ester; 2, 6-screw (1-methylethyl) Phenyl [[2, 6-screw (1-methylethyl) 2-dimethyl-N-(2, 4, 6-trimethoxyphenyl) DOSEKAN amide; (1-methylethyl) phenyl] sulfonyl] carbamate 1 sodium-salt; - N-(2, 6-diisopropylphenyl)-2-phenyl-chestnut amidocarbonic acid dodecyl ester; -- 2 -- It is chosen out of [1-[4-(dimethylamino) phenyl] cyclopentyl] methylurea little salt acid chloride. and N-[2 and 6-bis(1-methylethyl) phenyl] N'-[-- And the approach according to claim 7 of being the compound with which an HMGC<sub>o</sub>A reductase inhibitor exceeds one or it which is chosen from rivastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, and atrovastatin.

9. Approach according to claim 7 of being compound with which ACAT inhibitor is 2 and 6-bis(1-methylethyl) phenyl [[6[ 2, 4, and ]-tris (1-methylethyl) phenyl] Acetyl] SURUFA mate, and exceeds one or it as which HMGC<sub>o</sub>A reductase inhibitor is chosen from rivastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, and atrovastatin.

10. Approach according to claim 7 by which 2, 6-bis(1-methylethyl) phenyl [[6[ 2, 4, and ]-tris (1-methylethyl) phenyl] Acetyl] SURUFA mate, and an HMGC<sub>o</sub>A reductase inhibitor are chosen from simvastatin and atrovastatin.

11. the therapy top of an ACAT inhibitor -- an effective dose -- 50-1500mg/day -- it is -- and the therapy top of an HMGC<sub>o</sub>A reductase inhibitor -- an effective dose -- about 5- the approach according to claim 7 of being about 80mg/day.

12. The approach according to claim 7 of preventing condensation of a platelet.

13. The method according to claim 7 of decreasing the adhesion of a blood vessel wall.

14. The approach of claim 7 of making vasodilatation inducing in order to adjust the condition of a blood vessel, and the flow of blood.

15. Angina Pectoris, Myocardial Infarction, Coronary-Arteries Disease, Hypertension, Cerebral Blood Vessel Nature Failure, Transient Ischemia Nature Fit, A chronic obstructive pulmonary artery disease, a chronic hypoxia nature lung disease, the pulmonary hypertension, renal hypertension, Are chosen out of chronic kidney disease, diabetic microvessel complication, and the complication of the vascular occlusion nature of sickle cell anemia. It is the approach of preventing and/or treating the disease about the malfunction of an inner bark. Consist of prescribing for the patient the HMGC<sub>o</sub>A reductase inhibitor exceeding the ACAT inhibition compound which exceeds one or it of an effective amount on a therapy and one, or it, and it sets to the required mammalian of said therapy. How to consist [ prevent condensation of a platelet, decrease the adhesion of a blood vessel wall and ] of prescribing a medicine for mammalian in inducing vasodilatation, in order to adjust the condition of a blood vessel, and the flow of blood.

ACAT Inhibitor 16. Sulfamic Acid and [[6[ 2, 4, and ]-Tris (Methylethyl) Phenyl] Acetyl] -, 2 and 6-screw [ Phenyl ester; 2, 6-screw (1-methylethyl) Phenyl [[2, 6-screw (1-methylethyl) (1-methylethyl) phenyl] sulfonyl] carbamate 1 sodium-salt; -- N- (2 --) 6-diisopropylphenyl-2-phenyl-chestnut amidocarbonic acid dodecyl ester; 5-methoxy-3-(1-methylethoxy)-N-1H-tetrazole - 5-IRUBENZO [6] thio FENO-2-carboxamide 1 sodium-salt; 2 and 2-dimethyl-N-(2, 4, 6-trimethoxyphenyl) DOSEKAN amide; and N-[2 and 6-bis(1-methylethyl) phenyl]-N'-[[1-[4-(dimethylamino) phenyl] - The approach according to claim 15 of being the compound which consists of cyclopentyl] methylurea a little salt acid chloride, and exceeds one or it as which an HMGC<sub>o</sub>A reductase inhibitor is chosen from rivastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, and atrovastatin.

17. 2, 6-bis(1-methylethyl) phenyl [[6[ 2, 4, and ]-tris (1-methylethyl) phenyl] Acetyl] SURUFA mate, N-(2, 6-diisopropylphenyl)-2-phenyl-chestnut amidocarbonic acid dodecyl ester, And it consists of an N-(2, 6-diisopropylphenyl)-2-(2-dodecyl-2H-tetrazole-5-IRU)-2-phenyl acetamide. And the approach according to claim 15 of being the compound with which an HMGC<sub>o</sub>A reductase inhibitor exceeds one or it which is chosen from rivastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, and atrovastatin.

18. How to make stabilize the lesion of atherosclerosis in the mammalian of atherosclerosis which consists of prescribing an effective quantity of an acyl-CoA cholesterol O-acyltransferases (ACAT) inhibitor and an HMGC<sub>o</sub>A reductase inhibitor for the patient on a therapy, and prevent destruction of a

platelet.

19. ACAT Sulfamic Acid, [[6[ 2, 4, and ]-Tris (Methylethyl) Phenyl] Acetyl]-2, 6-Screw [(1-Methylethyl) Phenyl Ester;[[ 2 and 6-Bis(1-Methylethyl) Phenyl ] [2 and 6-Bis(1-Methylethyl) Phenyl] Sulfonyl] Carbamate 1 Sodium-Salt;N - (2, 6-Diisopropylphenyl) 2-dimethyl-N- 2-phenyl-chestnut amidocarbonic acid dodecyl ester; -- 5-methoxy-3-(1-methylethoxy)-N-1H-tetrazole - 5-IRUBENZO [6] thio FENO-2-carboxamide 1 sodium-salt; -- 2 - [1-[4-(dimethylamino) phenyl] cyclopentyl] methylurea little salt acid chloride is prescribed for the patient. (2, 4, 6-trimethoxyphenyl) DOSEKAN amide; and N-[2 and 6-bis(1-methylethyl) phenyl]-N'-[-- And the approach according to claim 18 of consisting of being the compound with which an HMGCoA reductase inhibitor exceeds one or it which is chosen from rivastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, and atrovastatin.

ACAT Inhibitor 20. 2, 6-Bis(1-Methylethyl) Phenyl [[6[ 2, 4, and ]-Tris (1-Methylethyl) Phenyl] Acetyl] SURUFA Mate, N-(2, 6-diisopropylphenyl)-2-phenyl-chestnut amidocarbonic acid dodecyl ester, And it is a compound exceeding one or it which is chosen from an N-(2, 6-diisopropylphenyl)-2-(2-dodecyl-2H-tetrazole-5-IRU)-2-phenyl acetamide. And the approach according to claim 18 of being the compound with which an HMGCoA reductase inhibitor exceeds one or it which is chosen from rivastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, and atrovastatin.

21. How to be the approach of preventing an ischemic sudden death, and consist of medicating a patient with the same risk with an effective quantity of an acyl-CoA cholesterol O-acyltransferases (ACAT) inhibitor and an HMGCoA reductase inhibitor on a therapy.

22. ACAT Inhibitor -- Sulfamic Acid and [[6[ 2, 4, and ]-Tris (Methylethyl) Phenyl] Acetyl] -, 2, and 6-Screw [(1-Methylethyl) Phenyl Ester;[[ 2 and 6-Bis(1-Methylethyl) Phenyl ] [2 and 6-Bis(1-Methylethyl) Phenyl] Sulfonyl] Carbamate 1 Sodium-Salt;

N- (2 and 6-diisopropylphenyl)-2-phenyl-chestnut amidocarbonic acid dodecyl ester;5-methoxy-3-(1-methylethoxy)-N-1H-tetrazole - 5-IRUBENZO [6] thio FENO-2-carboxamide 1 sodium-salt; 2 and 2-dimethyl-N-(2, 4, 6-trimethoxyphenyl) DOSEKAN amide; and N-[2 and 6-bis(1-methylethyl) phenyl]-N'-[-- one or it which is chosen from [1-[4-(dimethylamino) phenyl] cyclopentyl] methylurea little salt acid chloride The approach according to claim 21 of being the compound which exceeds and being the compound with which an HMGCoA reductase inhibitor exceeds one or it which is chosen from rivastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, and atrovastatin.

ACAT Inhibitor 23. 2, 6-Bis(1-Methylethyl) Phenyl [[6[ 2, 4, and ]-Tris (1-Methylethyl) Phenyl] Acetyl] SURUFA Mate, One chosen from N-(2, 6-diisopropylphenyl)-2-phenyl-chestnut amidocarbonic acid dodecyl ester and an N-(2, 6-diisopropylphenyl)-2-(2-dodecyl-2H-tetrazole-5-IRU)-2-phenyl acetamide Or the approach according to claim 21 of being a compound exceeding it and being the compound with which an HMGCoA reductase inhibitor exceeds one or it which is chosen from rivastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, and atrovastatin.

24. The approach according to claim 1 by which an ACAT inhibitor is 2 and 6-bis(1-methylethyl) phenyl [[6 tris (1-methylethyl) phenyl [ 2, 4, and ]] Acetyl] SURUFA mate, and an HMGCoA reductase inhibitor is chosen from rivastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, and atrovastatin.

25. The method according to claim 1 of prescribing a compound 2, 6-bis(1-methylethyl) phenyl [[6[ 2, 4, and ]-tris (1-methylethyl) phenyl] Acetyl] SURUFA mate, and atrovastatin for the patient.

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

The approach for adjusting lipid concentration, and background of remedy constituent invention The therapy which medicates a patient with risk of the patient of ischemic syndrome or it being discovered with an HMGCoA reductase inhibitor, and lowers total cholesterol and LDL cholesterol to him is known. This is carried out in order to recover endogenous blood vessel inner-bark-dependence activity, and although condensation prevention of a platelet is included in the response of the vasodilator which adjusts the condition of a blood vessel, and the flow of blood, the anti-adhesion property of a blood vessel wall, and a list, it is not necessarily (International Publication Number WO 95/13063) limited to these.

An enzyme, acyl-coenzyme A: It is clear from the animal model that the compound which checks cholesterol acyltransferase (ACAT) is an effective anti-atherosclerosis agent (Curr.Med.Chem., 1994;1:204-225). the lipoprotein in which much cholesterol in plasma contains apolipoprotein B, for example, a low-density lipoprotein, (LDL-C) -- and -- dramatically -- the lipoprotein (VLDL-C) of a low consistency

When carried upwards, the risk of a coronary-arteries disease increases in Homo sapiens (Circulation, 1990;81:1721-1733). On the contrary, the cholesterol of the high level carried in the high-density lipoprotein (HDL-C) has a protective action to a coronary-arteries disease (Am.J.Med., 1977;62:707-714). Therefore, it is thought that useful effectiveness is in the disease of atherosclerosis and its complication since the drugs which raise the level of HDL-C which has lowering and a protective action in the level of LDL-C of the atherogenesis and VLDL-C lessen the profile (profile) of an atherogenesis lipoprotein. This useful effectiveness is shown in Helsinki Heart Study using lipid modifier gene FIBUROJIRU (gemfibrozil) which raises lowering and HDL-C for LDL-C, and lowers the incidence rate of a coronary-arteries disease in Homo sapiens (N. Eng.J.Med., 1987;317:1237-1245).

Outline of invention this invention persons show that an appointment B-content lipoprotein can normalize the lipoprotein profile of plasma by bringing a result by which each independent twist is also reduced more here, when prescribing the combination of an ACAT inhibitor and an HMGCoA reductase inhibitor for the patient into the diet of food/fat. This means that the serum lipoprotein profile relevant to the therapy of combination reducing the risk of a coronary-arteries disease is obtained.

Moreover, this invention persons show seldom complicating the property of the lesion organization of atherosclerosis, although the combination of an ACAT inhibitor and an HMGCoA reductase inhibitor lowers the numerousness (enrichment) of the cholesteryl ester (CE) of the lesion of the atherosclerosis which exists beforehand to same extent as an HMGCoA reductase inhibitor independent. This means that there is no inclination for a lesion to induce myocardial infarction not much.

Detailed description of invention The new approach of the therapy of this invention and a new remedy constituent consists of prescribing a medicine for the patient using the ACAT inhibitor and HMGCoA reductase inhibitor which are considered to recover endogenous blood vessel inner-bark-dependence activity including improving the usual extended capacity of an inner bark to the patient diagnosed as their being a patient with the risk of atherosclerosis, or its disease. This approach can induce

vasodilatation so that the condition of a blood vessel and the flow of blood may be adjusted. Reducing condensation of lowering the adhesion of a blood vessel wall and a platelet is included in another improvement in the inner-bark-dependence activity of a blood vessel. People with risk of discovering various acute ischemia syndromes including the man and those who are smoking of those who show the symptom of current atherosclerosis and hypertension, diabetes mellitus, or hyperlipidemia are contained in the suitable object of the approach of this invention.

Angina pectoris, a coronary-arteries disease (CAD), hypertension, a cerebral blood vessel nature failure, a transient ischemia nature fit, a chronic obstructive pulmonary artery disease, a chronic hypoxia nature lung disease, the pulmonary hypertension, renal hypertension, chronic kidney disease, diabetic microvessel complication, and the complication of the vascular occlusion nature of sickle cell anemia are included in the ischemia syndrome of \*\*\*\*\* versatility acute in treating by the approach of this invention.

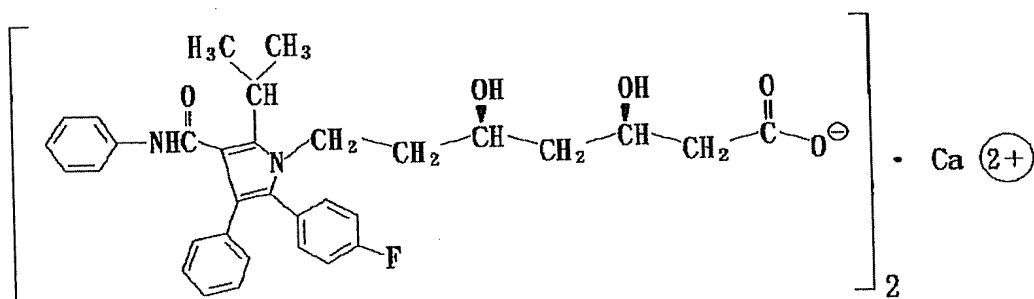
the HMGCoA reductase inhibitor for using it for a new approach -- atrovastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, and rivastatin -- desirable -- atrovastatin, lovastatin, or simvastatin -- it can choose out of atrovastatin most preferably.

It is known that an HMGCoA reductase inhibitor will work as an anti-hypercholesterolemia agent. This reduces the biosynthesis of the cholesterol in liver by checking the HMGCoA reductase of the enzyme which promotes the inversion to MEBARONETO of the hydroxymethyl GURUTA rate which is a rate-determining step in early stages of the biosynthesis of cholesterol. In the HMGCoA reductase inhibitor

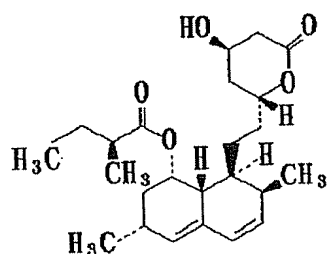
ルバスタチン MEVACOR® (ロバスタチン)、ZOCOR® (シンバスタチン)、

known, it is ATO. PRAVACHOL® (プラバスタチン)、LESCOL® (フルバスタチン) およびリバス

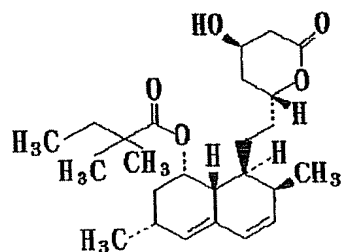
TACHIN is contained.



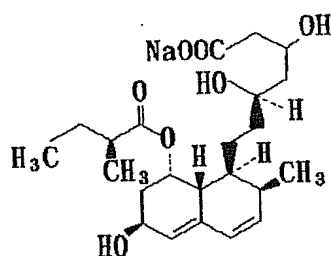
アトルバスタチン



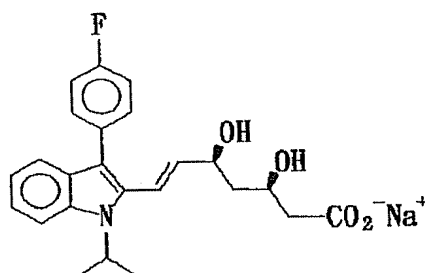
ロバスタチン



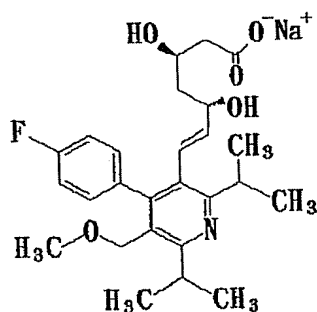
シンバスタチン



プラバスタチン



フルバスタチン



リバスタチン

The dose of the HMGCoA reductase inhibitor considered by the activity of this invention is about 5-80mg/day, and is 1 time or division administration preferably. Preferably, a patient is assigned in the bottom of the low alimentary therapy of a prudent lipid during the

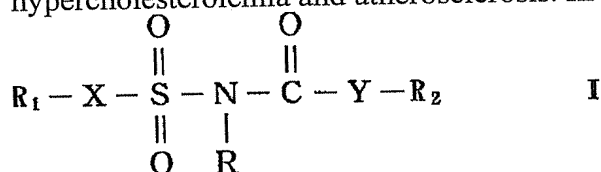
therapy which used the HMGCoA reductase inhibitor.

The lipid lowering therapy using an HMGCoA reductase inhibitor normalizes the function of the blood vessel of the patient of hypercholesterolemia and/or a coronary-arteries disease, without carrying out the remission of the lesion of atherosclerosis remarkably. Although the response of inner-bark dependence is slow and is remarkably spoiled under existence of hypercholesterolemia and an atherosclerosis disease, the microcirculation of coronary arteries does not usually have atheroma, shows a remarkable improvement in many cases, and shows that it has the capacity for a low lipid therapy to stop progress of the atherosclerosis in the artery of a human epicardium, and/or to promote recovery. Atrovastatin is indicated by U.S. Pat. No. 5,273,995. The related compound is indicated by U.S. Pat. No. 4,681,893.

Lovastatin and a related compound are indicated by U.S. Pat. No. 4,231,938, simvastatin and a related compound are indicated by U.S. Pat. No. 4,450,171 and 4,346,227, and pravastatin and a related compound are indicated by U.S. Pat. No. 4,346,227, and fluvastatin and a related compound are indicated by U.S. Pat. No. 4,739,073, and rivastatin and a related compound are indicated by U.S. Pat. No. 5,177,080 and 5,006,530.

An enzyme, acyl-coenzyme A: Cholesterol acyltransferase (ACAT)

The compound checked to validity prevents the parenteral absorption to the inside of the blood flow of the cholesterol of a meal, or the resorption of the cholesterol emitted into the intestinal tract through own accommodation of the body before. An ACAT inhibition compound is prepared for the therapy of hypercholesterolemia and atherosclerosis. In such a compound, it is Formula I.



The inside of [type, and X and Y are oxygen, sulfur, and (CR'R'') n' (it is here and n is the integer of 1-4 R' and R''). Independently, respectively Hydrogen, alkyl, an alkoxy \*\* halogen, hydroxy \*\* [ whether they are an acyloxy, cycloalkyl, and the phenyl permuted by the case, and ] R' and R'' become together and form SUPIRO cycloalkyl or carbonyl. Or at least one [ however, ] of X and Y (CR'R'') Are n, and when both X and Y are n (CR'R'') further R' and R'' are hydrogen, and n is 1 and R1 and R2 are chosen out of being aryl. R They are the straight chain of hydrogen and 1-8 carbon atoms, branching alkyl, or benzyl. R1 and R2 It is (a) independently, respectively. Whether it has permuted, respectively, phenyl, The straight chain which has the straight chain which has 1-6 carbon atoms or the alkyl group of branching, and 1-6 carbon atoms, or the alkoxy group of branching, -COO alkyl, -(CH2) pNR three R4 (here) phenoxy, a hydroxy \*\* fluorine, chlorine, a bromine, nitroglycerine, trifluoromethyl, -COOH, and alkyl have 1-4 carbon atoms, and are [ pNR ] a straight chain or branching It is the phenyl or phenoxy permuted by 1-5 substituents which p is 0 or 1 and are chosen out of R3 and R4 being the straight chains or branching alkyl groups which have hydrogen or 1-4 carbon atoms, respectively.;

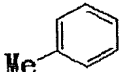
It has not permuted or has phenyl and 1-6 carbon atoms. (b) A straight chain or the alkyl group of branching, It has 1-6 carbon atoms. A straight chain or the alkoxy group of branching, hydroxy \*\* -COO alkyl, -(CH2) pNR three R4 (here) phenoxy, a fluorine, chlorine, a bromine, nitroglycerine, trifluoromethyl, -COOH, and alkyl have 1-4 carbon atoms, and are [ pNR ] a straight chain or branching p, R3, and R4 are 1- or 2-naphthyl which is chosen out of having the semantics which carried out [ above-mentioned ] the definition and which is permuted by 1-3 substituents.;

(c) Arylated alkyl;

(d) The straight chain or branching alkyl group which is saturation or includes 1-3 double bonds, including 1-20 carbon atoms;

(e) The adamantyl or the cycloalkyl radical in which a cycloalkyl part contains 3-6 carbon atoms; since -- although chosen -- however, (i) the phenyl by which R2 was permuted when X was n (CH2), Y was oxygen and it was the phenyl by which R1 was permuted -- it is --;

(ii) the time of Y being oxygen, X being n (CH<sub>2</sub>), and R<sub>2</sub> being phenyl or naphthyl -- R<sub>1</sub> -- a straight chain or not a branching alkyl chain but; -- and (iii) Following compound:

<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>R</u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>
CH <sub>2</sub>	O	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Ph
CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>3</sub>	Ph
CH <sub>2</sub>	O	H		i-Pr

\*\*\*\*\*]

The salt which can be permitted on \*\*\*\*\* or its remedy is contained.

The ACAT inhibitor for using it for a new approach Either of the effective compounds, the compound of the above-mentioned formula I, especially sulfamic acid, [[6[ 2, 4, and ]-tris (methylethyl) phenyl] Acetyl] -, 2 and 6-screw [ Phenyl ester; 2, 6-screw (1-methylethyl) Phenyl [[2, 6-screw (1-methylethyl) 2- (1-methylethyl) phenyl] sulfonyl] carbamate 1 sodium-salt; -- N-(2, 6-diisopropylphenyl)-2-phenyl chestnut amidocarbonic acid dodecyl ester; -- N-(2, 6-diisopropylphenyl)- (Dodecyl-2H-tetrazole-5-IRU)-2-phenyl acetamide; 2 and 2-dimethyl-N-(2, 4, 6-trimethoxyphenyl) DOSEKAN amide; and N-[2 and 6-bis(1-methylethyl) phenyl]-N'-[[1-[4- (Dimethylamino) It can choose out of phenyl] cyclopentyl] methylurea a little salt acid chloride.

The dose of the ACAT inhibitor considered by this invention is about 50-1500mg/day, and is 1 time or division administration preferably.

Especially one useful ACAT inhibitor is 2 and 6-bis(1-methylethyl) phenyl [[6[ 2, 4, and ]-tris (1-methylethyl) phenyl] Acetyl] SURUFA mate indicated by the United States patent application 08th of application / No. 223,932 (this is included in this description by reference) on April 13, 1994.

Another ACAT inhibitor is 2 and 6-bis(1-methylethyl) phenyl-[[6[ 2 and ]-bis(1-methylethyl) phenoxy] Sulfonyl] carbamate 1 sodium salt. The similar compound is indicated by U.S. Pat. No. 5,245,068. N-(2, 6-diisopropylphenyl)-2-phenyl MARONAMIN acid dodecyl-ester and a similar compound It is indicated by U.S. Pat. No. 5,420,339. An N-(2, 6-diisopropylphenyl)-2-(dodecyl-2H-tetrazole-5-IRU)-2-phenyl acetamide and a similar compound are U.S. Pat. No. 5,366,987 and the division application patent No. 5,441,975.

it is alike and indicates -- having -- \*\*\*\* -- N-[2 and 6-bis(1-methylethyl) phenyl]-N'-[-- [1-[4- (dimethylamino) phenyl] cyclopentyl] methylurea little salt acid chloride is indicated by U.S. Pat. No. 5,015,644, and the 2 and 2-dimethyl-N-(2, 4, 6-trimethoxyphenyl) DOSEKAN amide and the similar compound are indicated by U.S. Pat. No. 4,716,175.

In the rabbit model of atherosclerosis, combining chronic inner-bark exfoliation of hypercholesterolemia and an ilium-femoral artery, progress of a lesion was promoted in the improvement list of 2, 6-bis(1-methylethyl) phenyl [[6[ 2, 4, and ]-tris (1-methylethyl) phenyl] Acetyl] SURUFA mate, atrovastatin, and the lipid by the combination of both compounds, and the anti-atherosclerosis operation was evaluated in it.

The model of atherosclerosis consists of a drugs break in term for eight weeks following the lesion induction term for 15 weeks. The main descriptions of a protocol are 0.5% cholesterol (C).

After giving a peanut (PNO) and the plasma of the diet of 3% coconut (CNO) oil for nine weeks 3%, before prescribing drugs for the patient, it is 0%C and making the level of cholesterol normalize PNO and by supplying the diet of CNO 3% 3%. An animal is based on the plasma total cholesterol level of those averages. It randomizes. The diet of C, 3%PNO, and 3%CNO 0% Independence or N-(2, 6-diisopropylphenyl)-2-(dodecyl-2H-tetrazole-5-IRU)-2-phenyl acetamide 10 mg/kg, or [ including atrovastatin 5mg/kg or 10+5mg //kg / N-(2, 6-diisopropylphenyl)-2-(dodecyl-2H-tetrazole-5-IRU)-2-phenyl acetamide + atrovastatin ] -- carrying out -- the following eight weeks -- prescribing a medicine for the patient .

Although plasma total cholesterol level did not change with 2 and 6-bis(1-methylethyl) phenyl [[6[ 2, 4,



and ]-tris (1-methylethyl) phenyl] Acetyl] SURUFA mates about the contrast by which cholesterol breeding of un-treating was carried out When atrovastatin and 2, and 6-bis(1-methylethyl) phenyl [[6[ 2, 4, and ]-tris (1-methylethyl) phenyl] Acetyl] SURUFA mate + atrovastatin was used, it decreased to 43% and 67%, respectively. About the change in plasma total cholesterol, there was a change remarkable in allocation of serum lipoprotein. If 2 and 6-bis(1-methylethyl) phenyl [[6[ 2, 4, and ]-tris (1-methylethyl) phenyl] Acetyl] SURUFA mate raises lowering and % LDL cholesterol (LDL-C) for % VLDL-cholesterol (VLDL-C), and atrovastatin has the limited effectiveness and it combines and treats, %VLDL-C and %LDL-C will be reduced, and % HDL cholesterol will be raised.

The result was summarized in the following table 1.

表 1. 総血漿コレステロールのパーセントとして表示したリポタン

パケ質の配分

	<u>VLDL</u>	<u>LDL</u>	<u>HDL</u>
進行対照	16	60	24
2, 6-ビス (1-メチルエチル) フェニル [[2, 4, 6-トリス (1-メチルエチル) フェニル] アセチル] スルファメート (10mg/kg)	5	73	22
アトルバスタチン (5 mg/kg)	14	48	38
2, 6-ビス (1-メチルエチル) フェニル [[2, 4, 6-トリス (1-メチルエチル) フェニル] アセチル] スルファメート + アトル バスタチン (10 + 5 mg/kg)	4	35	60

Moreover, size of the ilium-thigh focus and analysis of complexity were carried out in the numerousness of the cholesteryl ester (CE) of a blood vessel, the incidence rate of the complex lesion of atherosclerosis, the total range of the atherosclerosis of a thorax main artery, and a list. In the total range covered with the lesion of a thorax main artery at the numerousness of CEs of a thorax main artery and the artery of an ilium-thigh, and a list in 2 and 6-bis(1-methylethyl) phenyl [[6[ 2, 4, and ]-tris (1-methylethyl) phenyl] Acetyl] SURUFA mate, it was uninfluent. However, the incidence rate of the platelet of the complex fiber in the artery of an ilium-thigh was reduced from 50% to 14%. Atrovastatin reduced the numerousness of CEs of both vascular area regions 27% to 41%, without changing the total range of a thorax lesion, and the incidence rate of a fiber platelet. Although 2 and 6-bis(1-methylethyl) phenyl [[6[ 2, 4, and ]-tris (1-methylethyl) phenyl] Acetyl] SURUFA mate + atrovastatin was uninfluent in the numerousness of CEs of a thorax main artery, and the total range of a thorax main artery lesion, CE content of an ilium-thigh fell 23%, and the incidence rate of a fiber platelet decreased to 17%. As compared with the data before contrast of time amount 0, i.e., medication, the combination with atrovastatin independent and 2, and 6-bis(1-methylethyl) phenyl [[6[ 2, 4, and ]-tris (1-methylethyl) phenyl] Acetyl] SURUFA mate reduces the numerousness of CEs of the main artery of an ilium-thigh remarkably. Morphometry analysis of an ilium-thigh main artery shows that atrovastatin makes size of a lesion small, and on the other hand, the combination of atrovastatin and 2 and 6-bis(1-methylethyl) phenyl [[6[ 2, 4, and ]-tris (1-methylethyl) phenyl] Acetyl] SURUFA mate reduces the content of the mononuclear cell-macrophage of a lesion remarkably, without changing lesion size. In 2 and 6-bis(1-methylethyl) phenyl [[6[ 2, 4, and ]-tris (1-methylethyl) phenyl] Acetyl] SURUFA mate independent, there was not lesion size of an ilium-thigh or effect on a presentation.

Therefore, if the N-(2, 6-diisopropylphenyl)-2-(dodecyl-2H-tetrazole-5-IRU)-2-phenyl acetamide and atrovastatin which were prescribed for the patient into the diet of food/fat are combined, one of independent twists also reduces the appointment B-content lipoprotein in plasma more greatly, and it is

clear that its normalization of allocation of serum lipoprotein is performed. It not only dulls that the cholesteryl ester of the vasculature is rich, but atrovastatin reduces the numerousness of the lipids of the lesion of the atherosclerosis which exists from before. 2 and 6-bis(1-methylethyl) phenyl [-- 2, 4, and 6-tris (1-methylethyl)

Although phenyl] acetyl] SURUFA mate + atrovastatin reduces the numerousness of CEs of the lesion of the atherosclerosis which exists from before to the same extent as an atrovastatin independent, about the description of histology, the lesion of atherosclerosis does not have complexity so much.

In order to manufacture a remedy constituent from the compound of this invention, the support which can be permitted on an inactive remedy can be either a solid-state or a liquid. Powders, a tablet, the granule that can be distributed, a capsule, and cachets are contained in the pharmaceutical preparation of a solid gestalt.

Moreover, a solid support can be the matter exceeding one or it which can act as a diluent, a flavor agent, a solubilizing agent, lubricant, suspension, a binder, or tablet disintegrator, and this can also be the matter for encapsulation.

In powders, support is a solid-state divided minutely and this is in mixture with the active ingredient divided minutely. It mixes with the support which has a required binding property by the suitable ratio, and an active ingredient is fabricated in a tablet in a desired configuration and size.

It is desirable that an active ingredient is contained in powders and a tablet among about 5 % of the weight - about 70 % of the weight. Suitable support is GCC acid magnesium, magnesium stearate, talc, a lactose, sugar, pectin, a dextrin, starch, tragacanth, methyl cellulose, a sodium carboxymethyl cellulose, low melting point wax, cocoa butter, etc.

it is thought that the formulation of the activity compound using the matter for encapsulation as support for offering a capsule is contained in the vocabulary of "pharmaceutical preparation", and the active ingredient (releasing again and coming out with other support) is enclosed by support, and comes to work together in this way here Similarly, cachets or a transformer DAMARU system is also contained. A tablet, powders, cachets, and a capsule can be used as a solid-state administration gestalt suitable for internal use.

The solution and suspension suitable for internal use, or an emulsion is contained in the pharmaceutical preparation of a liquid gestalt. The aqueous solution for internal use can dissolve an activity compound underwater, and can manufacture it by adding a desired suitable flavor agent, a coloring agent, a stabilizer, and a thickener. The aqueous suspension for an oral activity can be manufactured by making the active ingredient divided minutely distribute underwater with other suspension known for the field of the viscous matter, for example, nature, or synthetic rubber, resin, methyl cellulose, a sodium carboxymethyl cellulose, and a remedy formula object.

Preferably, pharmaceutical preparation is a unit medication gestalt. Pharmaceutical preparation is divided into the unit dose containing a suitable quantity of an active ingredient with such a gestalt. Unit medication gestalten can be the powders in the packed tablet including the pharmaceutical preparation of a separate amount which was manufactured for example, packed, a capsule and a bottle, or ampul. Moreover, a unit medication gestalt can be a capsule, cachets, or the tablet itself, or can be a suitable number of these packed gestalten.

If a medication gestalt takes the time amount of a day, and a factor like other suitable considerations to the skilled medical practitioner who knows well, it is obvious.

---

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-515025

(43) 公表日 平成11年(1999)12月21日

(51) Int.Cl.<sup>9</sup>

識別記号

F I

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 45/00

31/00

6 0 6

31/00

6 0 6 F

31/18

31/18

31/215

6 0 1

31/215

6 0 1

31/22

31/22

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平9-517342

(86) (22) 出願日

平成8年(1996)10月2日

(85) 翻訳文提出日

平成10年(1998)5月1日

(86) 国際出願番号

P C T / U S 9 6 / 1 5 8 5 4

(87) 国際公開番号

W O 9 7 / 1 6 1 8 4

(87) 国際公開日

平成9年(1997)5月9日

(31) 優先権主張番号

6 0 / 0 0 6 , 1 5 5

(32) 優先日

1995年11月2日

(33) 優先権主張国

米国 (U S)

(71) 出願人

ワーナー・ランバート・コンパニー

アメリカ合衆国ニュージャージー州

07950. モーリス プレインズ. テイパー

ロード201

(72) 発明者

ボウカン, トマス・エム・エイ

アメリカ合衆国ミシガン州 48108. アン

アーバー. レイク ショードドライブ5588

(74) 代理人

弁理士 高木 千嘉 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脂質濃度を調節するための方法および医薬組成物

(57) 【要約】

本発明は、脂質の調節に有効な、ACAT阻害剤、例えばスルファミン酸、[ [2,4,6-トリス(メチルエチル)フェニル] アセチル] -, 2,6-ビス[ (1-メチルエチル) フェニルエステルおよびHMG-CoA還元酵素阻害剤、例えばアトルバスタチンを組み合わせることである。薬剤を組み合わせた結果、いずれか単独のものよりも、血漿VLDLおよびLDLコレステロールがより多く低減され、HDLコレステロールが増加し、アテローム発生リポタンパク質プロフィールが少ない結果となった。この組み合わせは、内因性の血管の内皮依存活性を回復するために、虚血性症候群の患者またはそれが発現する危険のある患者の治療に有用である。

## 【特許請求の範囲】

1. 脂質濃度を調節する治療が必要な哺乳動物において、治療上有効な量のアシル-CoAコレステロールO-アシルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害剤およびHMG-CoA還元酵素阻害剤を投与することからなる、脂質濃度を調節する方法。

2. 医薬上許容しうる担体と共に、治療上有効な量のアシル-CoAコレステロールO-アシルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害剤およびHMG-CoA還元酵素阻害剤からなる、哺乳動物において脂質濃度を調節するための医薬組成物。

3. ACAT阻害剤が、

スルファミン酸、[ [2,4,6-トリス (1-メチルエチル) フェニル] アセチル] -2,6-ビス [ (1-メチルエチル) フェニルエステル ;

2,6-ビス (1-メチルエチル) フェニル [ [2,6-ビス (1-メチルエチル) フェニル] スルホニル] カルバメート-ナトリウム塩 ;

N- (2,6-ジイソプロピル-フェニル) -2-フェニル-マロンアミドカルボン酸ドデシルエステル ;

N- (2,6-ジイソプロピル-フェニル) -2- (2-ドデシル-2H-テトラゾール-5-イル) -2-フェニル-アセトアミド ;

2,2-ジメチル-N- (2,4,6-トリメトキシフェニル) ドセカンアミド ; および

N- [2,6-ビス (1-メチルエチル) フェニル] -N' - [ [1- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] シクロペンチル] メチル尿素-塩酸塩 ;

から選ばれる一つまたはそれを超える化合物であり、そしてHMG-CoA還元酵素阻害剤が、リバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチンおよびアトルバスタチンから選ばれる、一

つまたはそれを超える化合物である、請求項2に記載の医薬組成物。

4. ACAT阻害剤が、2,6-ビス (1-メチルエチル) フェニル [ [2,4,6-トリス (1-メチルエチル) フェニル] アセチル] スルファメート、N- (2,6-ジイソプロピル-フェニル) -2-フェニル-マロンアミドカルボン酸ドデシルエステル、およびN- (2,6-ジイソプロピル-フェニル) -2- (2-ドデシル

ー2H-テトラゾール-5-イル)ー2-フェニル-アセトアミドから選ばれる、一つまたはそれを超える化合物であり、そしてHMG-CoA還元酵素阻害剤が、リバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチンおよびアトルバスタチンから選ばれる、一つまたはそれを超える化合物である、請求項2に記載の医薬組成物。

5. ACAT阻害剤が、2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル[[2,4,6-トリス(1-メチルエチル)フェニル]アセチル]スルファメートであり、そしてHMG-CoA還元酵素阻害剤が、リバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチンおよびアトルバスタチンから選ばれる、一つまたはそれを超える化合物である、請求項2に記載の医薬組成物。

6. 医薬上許容しうる担体と共に、治療上有効な量の2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル[[2,4,6-トリス(1-メチルエチル)フェニル]アセチル]スルファメートおよびアトルバスタチンからなる、哺乳動物において脂質濃度を調節するための医薬組成物。

7. 血小板の凝集を防ぐこと、血管壁の付着性を減少させること、並びに血管の状態および血液の流れを調節するために血管拡張を誘発させることから選ばれる、内因性の血管内皮-依存活性を回復させる方法であって、前記治療の必要な哺乳動物において、治療上有効な量の、一つまた

はそれを超えるACAT阻害化合物および一つまたはそれを超えるHMG-CoA還元酵素阻害剤を投与することからなる方法。

8. ACAT阻害剤が、スルファミン酸、[[2,4,6-トリス(メチルエチル)フェニル]アセチル]ー、2,6-ビス[(1-メチルエチル)フェニルエステル; 2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル[[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]スルホニル]カルバメートナトリウム塩; N-(2,6-ジイソプロピル-フェニル)ー2-フェニル-マロンアミドカルボン酸ドデシルエステル; 2,2-ジメチル-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)ドセカンアミド; およびN-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]N'-[[1-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]シクロペンチル]メチル尿素一塩酸塩から選ばれ、そしてHM

G-CoA還元酵素阻害剤が、リバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチンおよびアトルバスタチンから選ばれる、一つまたはそれを超える化合物である、請求項7に記載の方法。

9. ACAT阻害剤が、2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル[[2,4,6-トリス(1-メチルエチル)フェニル]アセチル]スルファメートであり、そしてHMG-CoA還元酵素阻害剤が、リバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチンおよびアトルバスタチンから選ばれる、一つまたはそれを超える化合物である、請求項7に記載の方法。

10. 2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル[[2,4,6-トリス(1-メチルエチル)フェニル]アセチル]スルファメート、そしてHMG-CoA還元酵素阻害剤が、シンバスタチン、およびアトルバスタチンから選ばれる、請求項7に記載の方法。

11. ACAT阻害剤の治療上有効な投与量が50~1500mg/日であり、そして

HMG-CoA還元酵素阻害剤の治療上有効な投与量が約5~約80mg/日である、請求項7に記載の方法。

12. 血小板の凝集を防ぐ、請求項7に記載の方法。

13. 血管壁の付着性を減少させる、請求項7に記載の方法。

14. 血管の状態および血液の流れを調節するために血管拡張を誘発させる、請求項7の方法。

15. 狭心症、心筋梗塞、冠状動脈疾患、高血圧、脳血管性障害、一過性虚血性発作、慢性閉塞性肺動脈疾患、慢性低酸素性肺疾患、肺高血圧、腎性高血圧、慢性腎疾患、糖尿病の微小血管合併症および鎌状赤血球貧血の血管閉塞性の合併症から選ばれる、内皮の機能不全に関する疾患を予防および/または治療する方法であって、治療上有効な量の一つまたはそれを超えるACAT阻害化合物および一つまたはそれを超えるHMG-CoA還元酵素阻害剤を投与することからなり、前記治療に必要な哺乳動物において、血小板の凝集を防ぎ、血管壁の付着性を減少させ、そして血管の状態および血液の流れを調節するために血管拡張を誘発するにあたって、哺乳動物に投薬することからなる方法。

16. ACAT阻害剤が、スルファミン酸、[ [2,4,6-トリス(メチルエチル)フェニル]アセチル]-、2,6-ビス[(1-メチルエチル)フェニルエステル; 2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル[ [2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]スルホニル]カルバメートナトリウム塩; N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-2-フェニルマロンアミドカルボン酸ドデシルエステル; 5-メトキシ-3-(1-メチルエトキシ)-N-1H-テトラゾール-5-イルベンゾ[6]チオフェノ-2-カルボキシアミドナトリウム塩; 2,2-ジメチル-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)ドセカンアミド; およびN-[2,6-ビス(1-メ

チルエチル)フェニル]-N'-[[1-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-シクロペンチル]メチル尿素一塩酸塩からなり、そしてHMG-CoA還元酵素阻害剤が、リバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチンおよびアトルバスタチンから選ばれる、一つまたはそれを超える化合物である、請求項15に記載の方法。

17. 2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル[ [2,4,6-トリス(1-メチルエチル)フェニル]アセチル]スルファメート、N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-2-フェニルマロンアミドカルボン酸ドデシルエステル、およびN-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-2-(2-ドデシル-2H-テトラゾール-5-イル)-2-フェニルアセトアミドからなり、そしてHMG-CoA還元酵素阻害剤が、リバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチンおよびアトルバスタチンから選ばれる、一つまたはそれを超える化合物である、請求項15に記載の方法。

18. 治療上有効な量のアシル-CoAコレステロールO-アシルトランスフェラーゼ(ACAT)阻害剤およびHMG-CoA還元酵素阻害剤を投与することからなる、アテローム性動脈硬化症の哺乳動物においてアテローム性動脈硬化症の病変を安定化させ、そして血小板の破壊を予防する方法。

19. ACATスルファミン酸、[ [2,4,6-トリス(メチルエチル)フェニル]アセチル]-2,6-ビス[(1-メチルエチル)フェニルエステル; 2,6-ビス(1-

メチルエチル) フェニル [ [2,6-ビス (1-メチルエチル) フェニル] スルホニル] カルバメートナトリウム塩 ; N- (2,6-ジイソプロピル-フェニル) -2-フェニル-マロンアミドカルボン酸ドデシルエステル ; 5-メトキシ-3- (1-メチルエトキシ) -N-1H-テトラゾール-5-イルベンゾ [6] チオフェノ-2-カルボキシア

ミドナトリウム塩 ; 2,2-ジメチル-N- (2,4,6-トリメトキシフェニル) ドセカンアミド ; および N- [2,6-ビス (1-メチルエチル) フェニル] -N' - [ [1- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] シクロペンチル] メチル尿素一塩酸塩を投与し、そしてHMG-CoA還元酵素阻害剤が、リバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチンおよびアトルバスタチンから選ばれる、一つまたはそれを超える化合物であることからなる、請求項18に記載の方法。

20. ACAT阻害剤が2,6-ビス (1-メチルエチル) フェニル [ [2,4,6-トリス (1-メチルエチル) フェニル] アセチル] スルファメート、N- (2,6-ジイソプロピル-フェニル) -2-フェニル-マロンアミドカルボン酸ドデシルエステル、およびN- (2,6-ジイソプロピル-フェニル) -2- (2-ドデシル-2H-テトラゾール-5-イル) -2-フェニルアセトアミドから選ばれる一つまたはそれを超える化合物であり、そしてHMG-CoA還元酵素阻害剤が、リバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチンおよびアトルバスタチンから選ばれる、一つまたはそれを超える化合物である、請求項18に記載の方法。

21. 虚血性の急死を予防する方法であって、同様の危険のある患者に、治療上有効な量のアシル-CoAコレステロールO-アシルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害剤およびHMG-CoA還元酵素阻害剤を投与することからなる方法。

22. ACAT阻害剤が、スルファミン酸、 [ [2,4,6-トリス (メチルエチル) フェニル] アセチル] -、2,6-ビス [ (1-メチルエチル) フェニルエステル ; 2,6-ビス (1-メチルエチル) フェニル [ [2,6-ビス (1-メチルエチル) フェニル] スルホニル] カルバメートナトリウム塩 ;



N-(2,6-ジイソプロピル-フェニル)-2-フェニル-マロンアミドカルボン酸ドデシルエステル; 5-メトキシ-3-(1-メチルエトキシ)-N-1H-テトラゾール-5-イルベンゾ[6]チオフェノ-2-カルボキシアミドナトリウム塩; 2,2-ジメチル-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)ドセカンアミド; およびN-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-N'-[[1-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]シクロペンチル]メチル尿素一塩酸塩から選ばれる一つまたはそれを超える化合物であり、そしてHMG-CoA還元酵素阻害剤が、リバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチンおよびアトルバスタチンから選ばれる、一つまたはそれを超える化合物である、請求項21に記載の方法。

23. ACAT阻害剤が、2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル[[2,4,6-トリス(1-メチルエチル)フェニル]アセチル]スルファメート、N-(2,6-ジイソプロピル-フェニル)-2-フェニル-マロンアミドカルボン酸ドデシルエステルおよびN-(2,6-ジイソプロピル-フェニル)-2-(2-ドデシル-2H-テトラゾール-5-イル)-2-フェニルアセトアミドから選ばれる一つまたはそれを超える化合物であり、そしてHMG-CoA還元酵素阻害剤が、リバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチンおよびアトルバスタチンから選ばれる、一つまたはそれを超える化合物である、請求項21に記載の方法。

24. ACAT阻害剤が、2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル[[2,4,6-トリス(1-メチルエチル)フェニル]アセチル]スルファメートであり、そしてHMG-CoA還元酵素阻害剤が、リバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチンおよびアトルバスタ

チンから選ばれる、請求項1に記載の方法。

25. 化合物2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル[[2,4,6-トリス(1-メチルエチル)フェニル]アセチル]スルファメートおよびアトルバスタチンを投与する、請求項1に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 脂質濃度を調節するための方法および医薬組成物

## 発明の背景

虚血性症候群の患者またはそれが発現する危険のある患者に、HMG-CoA還元酵素阻害剤を投与して総コレステロールおよびLDLコレステロールを下げる治療は知られている。これは、内因性の血管内皮一依存活性を回復するために実施し、血管の状態および血液の流れを調節する血管拡張神経の応答、血管壁の抗付着性特性、並びに血小板の凝集防止が含まれるが、これらに限定されるわけではない (International Publication Number WO 95/13063)。

酵素、アシル補酵素A：コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) を阻害する化合物が、有効な抗アテローム性動脈硬化剤であるということは、動物モデルから明らかである (Curr. Med. Chem., 1994 ; 1 : 204~225)。血漿中の多くのコレステロールが、アポリポタンパク質Bを含むリポタンパク質、例えば低密度リポタンパク質 (LDL-C) および非常に低密度のリポタンパク質 (VLDL-C) 上に運ばれてきた時に、ヒトにおいて冠状動脈疾患の危険が高まる (Circulation, 1990 ; 81 : 1721~1733)。逆に、高密度リポタンパク質 (HDL-C) 中で運ばれた高レベルのコレステロールは、冠状動脈疾患に対して保護作用がある (Am. J. Med., 1977 ; 62 : 707~714)。従って、アテローム発生のLDL-CおよびVLDL-Cのレベルを下げ、保護作用のあるHDL-Cのレベルを高める薬剤は、アテローム発生リポタンパク質のプロフィール (profile) を少なくするのでアテローム性動脈硬化症の疾患およびその合併症に有益な効果があると考えられる。この有益な効果は、Helsinki Heart Study中に、ヒトにおいて、LDL-Cを下げ、HDL-Cを高め、そして冠状動脈疾患の発病率を下げる脂質調節剤ゲンフィブロジ

ル (gemfibrozil) を用いて示されている (N. Eng. J. Med., 1987 ; 317 : 1237~1245)。

## 発明の概要

本発明者らは、ここで、ACAT阻害剤およびHMG-CoA還元酵素阻害剤の組み合わせを食物/脂肪の食餌中に投与する時に、それぞれの単独よりも、アポB-含有

リポタンパク質が、より低減される結果となり、そして血漿のリポタンパク質プロフィールの正常化を行うことができることを示している。これは、組み合わせの治療が、冠状動脈疾患の危険を低下させることに関連した血漿リポタンパク質プロフィールが得られることを意味している。

また、本発明者らは、ACAT阻害剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤の組み合わせは、予め存在するアテローム性動脈硬化症の病変のコレステルエステル(CE)の多さ(enrichment)を、HMG-CoA還元酵素阻害剤単独と同じ程度まで下げるが、アテローム性動脈硬化症の病変組織の特性は、あまり複雑にしないということを示している。これは、病変が心筋梗塞を誘発する傾向があまりないということを示している。

#### 発明の詳細

本発明および新規な医薬組成物の治療の新規な方法は、アテローム性動脈硬化症の危険のある患者またはその疾患であると診断された患者に、内皮の通常の拡張容量を改善することを含めて、内因性の血管内皮一依存活性を回復すると考えられる、ACAT阻害剤およびHMG-CoA還元酵素阻害剤を用いて投薬することからなる。この方法は、血管の状態および血液の流れを調節するよう血管拡張を誘発することができる。血管の内皮一依存活性における別の改善には、血管壁の付着性を下げることもおよび血小板の凝集を低下させることが含まれる。本発明の方法の適切な対象には、現在アテ

ローム性動脈硬化症の症状を示している人、および高血圧、糖尿病または高脂血症の人および喫煙している人を含む、種々の急性の虚血症候群を発現する危険のある人が含まれる。

本発明の方法によって治療することがてきる種々の急性の虚血症候群には、狭心症、冠状動脈疾患(CAD)、高血圧、脳血管性障害、一過性虚血性発作、慢性閉塞性肺動脈疾患、慢性低酸素性肺疾患、肺高血圧、腎性高血圧、慢性腎疾患、糖尿病の微小血管合併症および鎌状赤血球貧血の血管閉塞性の合併症が含まれる。

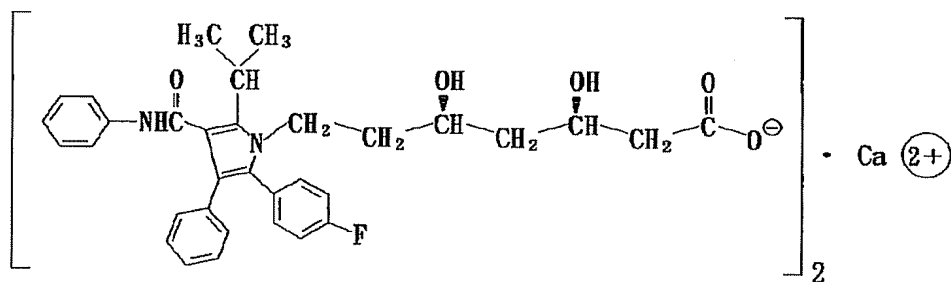
新規な方法に使用するためのHMG-CoA還元酵素阻害剤は、アトルバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチンおよびリバス

タチン、好ましくはアトルバスタチン、ロバスタチンまたはシンバスタチン、最も好ましくはアトルバスタチンから選ぶことができる。

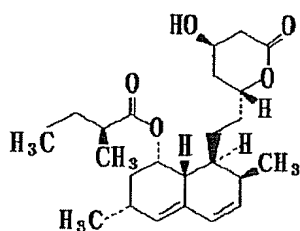
HMG-CoA還元酵素阻害剤は、抗高コレステロール血症剤として働くことが知られている。これは、コレステロールの生合成の初期の律速段階であるヒドロキシメチルグルタレート・メバロネートへの転化を促進する酵素のHMG-CoA還元酵素を阻害することによって、肝臓でのコレステロールの生合成を低下させる。知られているHMG-CoA還元酵素阻害剤には、アト

ルバスタチンMEVACOR®(ロバスタチン)、ZOCOR®(シンバスタチン)、  
PRAVACHOL®(プラバスタチン)、LESCOL®(フルバスタチン) およびリバス

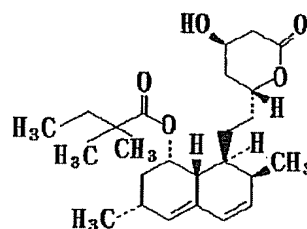
タチンが含まれる。



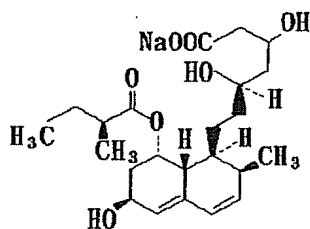
アトルバスタチン



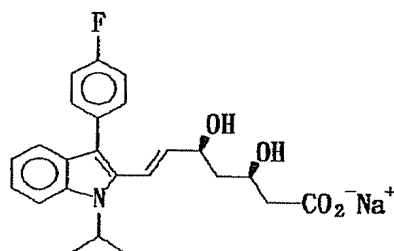
ロバスタチン



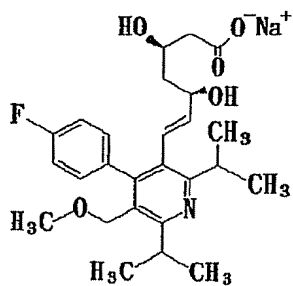
シンバスタチン



プラバスタチン



フルバスタチン



リバスタチン

本発明の使用で考えられているHMG-CoA還元酵素阻害剤の投与量は、約5～80mg/日で、好ましくは一回または分割投与である。

好ましくは、患者は、HMG-CoA還元酵素阻害剤を用いた治療中は、慎重な脂質

の低い食事療法下に置かれる。

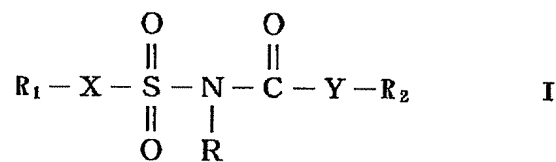
HMG-CoA還元酵素阻害剤を用いた脂質低下療法は、アテローム性動脈硬化症の病変を著しく緩解することなしに、高コレステロール血症および／または冠状動脈疾患の患者の血管の機能を正常化する。冠状動脈の微小循環は、高コレステロール血症およびアテローム性動脈硬化症疾患の存在下では、内皮依存の応答が遅く、著しく損なわれているが、普通はアテロームがなく、著しい改善を示すことが多く、低脂質治療が、ヒトの心外膜の動脈におけるアテローム性動脈硬化症の進行を停止させる、および／または回復を促進する能力を有することを示している。

アトルバスタチンは、米国特許第5,273,995号に開示されている。関連化合物は、米国特許第4,681,893号に記載されている。

ロバスタチンおよび関連化合物は、米国特許第4,231,938号に開示されており、シンバスタチンおよび関連化合物は米国特許第4,450,171号および同第4,346,227号に開示されており、プラバスタチンおよび関連化合物は、米国特許第4,346,227号に開示されており、そしてフルバスタチンおよび関連化合物は米国特許第4,739,073号に開示されており、リバスタチンおよび関連化合物は米国特許第5,177,080号および同第5,006,530号に開示されている。

酵素、アシル補酵素A：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）を有効に阻害する化合物は、食事のコレステロールの血液流れ中への腸管吸収、またはからだ自身の調節作用を通じて以前に腸管中に放出されたコレステロールの再吸収を防ぐ。ACAT阻害化合物は、高コレステロ

ール血症およびアテローム性動脈硬化症の治療に準備される。このような化合物には、例えば式I



[式中、XおよびYは、酸素、硫黄および(CR' R'')<sub>n</sub>']

(ここで、 $n$ は1～4の整数であり、そして $R'$  および $R''$  は、それぞれ独立して水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アシルオキシ、シクロアルキル、場合により置換されたフェニルであるか、または $R'$  および $R''$  は一緒になって、スピロシクロアルキルもしくはカルボニルを形成し、但し、 $X$ および $Y$ のうちの少なくとも一つは、 $(CR' R'')_n$ であり、そしてさらに $X$ および $Y$ の両方が $(CR' R'')_n$ であるときは、 $R'$  および $R''$  は水素であり、そして $n$ は1であり、 $R_1$  および $R_2$  はアリールである) から選ばれ、

$R$ は、水素、1～8個の炭素原子の直鎖もしくは分枝アルキル、またはベンジルであり、

$R_1$  および $R_2$  は、それぞれ独立して、

(a) それぞれ未置換であるか、またはフェニル、1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキル基、1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルコキシ基、フェノキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ニトロ、トリフルオロメチル、 $-COOH$ 、アルキルが1～4個の炭素原子を有して直鎖または分枝である $-COO$ アルキル、 $-(CH_2)_p NR_3 R^4$  (ここで、 $p$ は0または1であり、 $R_3$  および $R_4$  はそれぞれ水素または1～4個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキル基である) から選ばれる、1～5個の置換基で置換されている、フェニルまたはフェノキシ；

(b) 未置換であるか、またはフェニル、1～6個の炭素原子を有しており直鎖または分枝のアルキル基、1～6個の炭素原子を有しており直鎖または分枝のアルコキシ基、ヒドロキシ、フェノキシ、フッ素、塩素、臭素、ニトロ、トリフルオロメチル、 $-COOH$ 、アルキルが1～4個の炭素原子を有して直鎖または分枝である $-COO$ アルキル、 $-(CH_2)_p NR_3 R_4$  (ここで、 $p$ 、 $R_3$  および $R_4$  は上記定義した意味を有する) から選ばれる、1～3個の置換基で置換されている、1-または2-ナフチル；

(c) アリールアルキル；

(d) 1～20個の炭素原子を含み、そして飽和であるか、または1～3個の二重結合を含む、直鎖または分枝アルキル基；

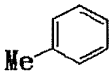
(e) シクロアルキル部分が3～6個の炭素原子を含むアダマンチルまたはシクロアルキル基；

から選ばれるが、但し、

(i) Xが $(CH_2)_n$ であり、Yが酸素であり、そして $R_1$ が置換されたフェニルである時は、 $R_2$ は置換されたフェニルであり；

(ii) Yが酸素であり、Xが $(CH_2)_n$ であり、 $R_2$ がフェニルまたはナフチルである時は、 $R_1$ は直鎖または分枝アルキル鎖ではなく；そして

(iii) 以下の化合物：

<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>R</u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>
CH <sub>2</sub>	O	H	$(CH_2)_2CH_3$	Ph
CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>3</sub>	Ph
CH <sub>2</sub>	O	H		i-Pr

を除く]

の化合物またはその医薬上許容しうる塩が含まれる。

新規な方法に使用するためのACAT阻害剤は、有効な化合物のいずれか、

特に上記式Iの化合物、特に、スルファミン酸、[[2,4,6-トリス(メチルエチル)フェニル]アセチル]ー、2,6-ビス[(1-メチルエチル)フェニルエステル；2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル[[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]スルホニル]カルバメートーナトリウム塩；N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ー2-フェニルマロンアミドカルボン酸ドデシルエステル；N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ー2-(ドデシルー2H-テトラゾールー5-イル)ー2-フェニルアセトアミド；2,2-ジメチルーN-(2,4,6-トリメトキシフェニル)ドセカンアミド；およびN-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]ーN'ー[[1-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]シクロペンチル]メチル尿素一塩酸塩から選ぶことができる。

本発明で考えられているACAT阻害剤の投与量は、約50～1500mg/日であり、好ましくは一回または分割投与である。



一つの特に有用なACAT阻害剤は、1994年4月13日出願の米国特許出願第08/223,932号(これは、参照により本明細書に組み込まれている)に開示されている、2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル[[2,4,6-トリス(1-メチルエチル)フェニル]アセチル]スルファメートである。

別のACAT阻害剤は、2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル[[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェノキシ]スルホニル]カルバメートナトリウム塩であり、類似の化合物は米国特許第5,245,068号に開示されており、N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-2-フェニルマロナミン酸ドデシルエステルおよび類似の化合物は、米国特許第5,420,339号に開示されており、N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-2-(ドデシル-2H-テトラゾール-5-イル)-2-フェニルアセトアミドおよび類似の化合物は米国特許第5,366,987号および分割出願特許第5,441,975号

に開示されており、N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-N'-[[1-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]シクロペンチル]メチル尿素一塩酸塩は、米国特許第5,015,644号に開示されており、そして2,2-ジメチル-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)ドセカンアミドおよび類似の化合物は米国特許第4,716,175号に開示されている。

2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル[[2,4,6-トリス(1-メチルエチル)フェニル]アセチル]スルファメート、アトルバスタチンおよび両方の化合物の組み合わせによる脂質の改善並びに抗アテローム性動脈硬化作用を、アテローム性動脈硬化症のウサギモデルにおいて、高コレステロール血症と腸骨-大腿動脈の慢性内皮剥脱を組み合わせることで病変の進行を促進して評価した。

アテローム性動脈硬化症のモデルは、15週間の病変誘発期に続く、8週間の薬剤介入期とからなる。プロトコルの主な特徴は、0.5%コレステロール(C)、3%ラッカセイ(PNO)、3%ココナッツ(CNO)油の食餌の血漿を9週間与えた後、薬剤を投与する前に、0%C、3%PNO、3%CNOの食餌を供給することによって、コレステロールのレベルを正常化させることである。動物を、それらの平均の血漿総コレステロールレベルを基準にして、無作為化し、0%C、3%PN

0、3 %CNOの食餌を単独、またはN- (2,6-ジイソプロピルフェニル) - 2 - (ドデシル-2H-テトラゾール-5-イル) - 2-フェニルアセトアミド10 mg/kg、アトルバスタチン5 mg/kg、もしくはN- (2,6-ジイソプロピルフェニル) - 2 - (ドデシル-2H-テトラゾール-5-イル) - 2-フェニルアセトアミド+アトルバスタチン10+5 mg/kgを含めるかして、次の8週間投与する。

未治療の、コレステロール飼育された対照に関しては、血漿総コレステロールレベルは、2,6-ビス (1-メチルエチル) フェニル [ [2,4,6-トリ

リス (1-メチルエチル) フェニル] アセチル] スルファメートによって変化しなかったが、アトルバスタチンおよび2,6-ビス (1-メチルエチル) フェニル [ [2,4,6-トリリス (1-メチルエチル) フェニル] アセチル] スルファメート+アトルバスタチンを用いると、それぞれ43%および67%に低減された。血漿総コレステロールにおける変化に関しては、血漿リポタンパク質の配分に顕著な変化があった。2,6-ビス (1-メチルエチル) フェニル [ [2,4,6-トリリス (1-メチルエチル) フェニル] アセチル] スルファメートは、%VLDL-コレステロール (VLDL-C) を下げ、%LDL-コレステロール (LDL-C) を高め、アトルバスタチンは限定された効果を有しており、そして組み合わせて治療すると、%VLDL-Cおよび%LDL-Cは低減され、そして%HDL-コレステロールは高められる。

結果を以下の表1にまとめた。

表1. 総血漿コレステロールのパーセントとして表示したリポタン  
パク質の配分

	<u>VLDL</u>	<u>LDL</u>	<u>HDL</u>
進行対照	16	60	24
2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル [[2,4,6-トリス(1-メチルエチル)フェニル] アセチル]スルファメート(10mg/kg)	5	73	22
アトルバスタチン(5mg/kg)	14	48	38
2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル [[2,4,6-トリス(1-メチルエチル)フェニル] アセチル]スルファメート+アトル バスタチン(10+5mg/kg)	4	35	60

また、血管のコレステリルエステル(CE)の多さ、複合的なアテローム性動脈硬化症の病変の発病率、胸部大動脈のアテローム性動脈硬化症の総範囲、並びに腸骨-大腿病巣のサイズおよび複雑さの分析を実施した。2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル[[2,4,6-トリス(1-メチル

エチル)フェニル]アセチル]スルファメートでは、胸部大動脈および腸骨-大腿の動脈のCEの多さ、並びに胸部大動脈の病変に覆われている総範囲において影響がなかった。しかしながら、腸骨-大腿の動脈内の複合的な繊維質の血小板の発生率が50%から14%に低減された。アトルバスタチンは、胸部病変の総範囲および繊維質血小板の発生率を変えることなく、両方の血管領域のCEの多さを27%~41%低減した。2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル[[2,4,6-トリス(1-メチルエチル)フェニル]アセチル]スルファメート+アトルバスタチンは、胸部大動脈のCEの多さおよび胸部大動脈病変の総範囲においては影響がなかったが、しかしながら、腸骨-大腿のCE含量は23%低下し、そして繊維質血小板の発生率は17%に減少した。時間0の対照、すなわち薬剤投与前のデータと比較すると、アトルバスタチン単独および2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル[[2,4,6-トリス(1-メチルエチル)フェニル]アセチル]スルファメートとの組み合わせは、腸骨-大腿の大動脈のCEの多さを著しく低減する。腸骨-大腿

大動脈の形態計測分析は、アトルバスタチンは病変のサイズを小さくすることを示しており、一方アトルバスタチンと2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル[[2,4,6-トリス(1-メチルエチル)フェニル]アセチル]スルファメートとの組み合わせは、病変サイズを変えことなく、病変の単核細胞-大食細胞の含量を著しく低減する。2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル[[2,4,6-トリス(1-メチルエチル)フェニル]アセチル]スルファメート単独では腸骨-大腿の病変サイズまたは組成への影響はなかった。

従って、食物/脂肪の食餌中に投与された、N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-2-(ドデシル-2H-テトラゾール-5-イル)-2-フェニルアセトアミドとアトルバスタチンを組み合わせると、いずれかの

単独よりも、血漿中のアポB-含有リポタンパク質をより大きく低減し、そして血漿リポタンパク質の配分の正常化が行われるということが明らかである。アトルバスタチンは脈管構造のコレステリルエステルが富むのを鈍らせるだけでなく、前から存在するアテローム性動脈硬化症の病変の脂質の多さを低減させる。2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル[[2,4,6-トリス(1-メチルエチル)フェニル]アセチル]スルファメート+アトルバスタチンは、前から存在するアテローム性動脈硬化症の病変のCEの多さを、アトルバスタチン単独と同程度に低減するが、組織学の特徴に関してはアテローム性動脈硬化症の病変はさほど複雑さはない。

本発明の化合物から、医薬組成物を製造するためには、不活性の医薬上許容しうる担体は、固体または液体のいずれかであることができる。固体の形態の製剤には、粉末剤、錠剤、分散可能な顆粒剤、カプセル剤およびカシェ剤が含まれる。

また、固体担体は希釈剤、香味剤、可溶化剤、滑剤、懸濁剤、結合剤または錠剤崩壊剤として作用しうる、一つまたはそれを超える物質であることができ、これはカプセル充填用物質であることもできる。

粉末剤では、担体は、微細に分割された固体であり、これは微細に分割された活性成分との混合物中にある。錠剤では、活性成分を、必要な結着性を有する担

体と適切な比率で混合し、所望の形状およびサイズに成形する。

粉末剤および錠剤には、活性成分が約5重量%～約70重量%の間で含まれるのが好ましい。適切な担体は、重炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、乳糖、砂糖、ペクチン、デキストリン、澱粉、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点蠟、ココアバター等である。

「製剤」の用語には、カプセル剤を提供するための担体としてカプセル充填物質を用いた活性化合物の調合物が含まれるものと考えられ、ここでは活性成分（他の担体と共にまたはなしで）は、担体によって取り囲まれており、このように共同してなる。同様に、カシエ剤またはトランスダーマル系も含まれる。

錠剤、粉末剤、カシエ剤およびカプセル剤は、経口投与に適した固体投与形態として使用することができる。

液体形態の製剤には、経口投与に適した、溶液、懸濁液またはエマルジョンが含まれる。経口投与のための水性溶液は、活性化合物を水中に溶解し、所望の適切な香味剤、着色剤、安定剤、および増粘剤を添加することによって製造することができる。経口使用のための水性懸濁液は、微細に分割された活性成分を粘稠な物質、例えば天然または合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび医薬処方物の分野で知られている他の懸濁剤と共に水中に分散させることによって製造することができる。

好ましくは、製剤は単位投薬形態である。このような形態では、製剤は、適切な量の活性成分を含む単位投与量に分割される。単位投薬形態は、別個の量の製剤を含む包装された製剤、例えば包装された錠剤、カプセル剤およびビンまたはアンプル中の粉末剤であることができる。また、単位投薬形態は、カプセル剤、カシエ剤もしくは錠剤自体であるか、または適切な数のこれらの包装された形態であることができる。

投薬形態は、一日の時間および他の適切な考慮事項のような因子をよく知っている熟練した医師にはとっては自明である。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCI/US 96/15854

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K31/40 A61K31/41 A61K31/44 A61K31/215		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, vol. 1, no. 2, 1996, pages 117-122, XP000618614 HEINONEN ET AL: "ATORVASTATIN, A NEW HMG-COA REDUCTASE INHIBITOR AS MONOTHERAPY AND COMBINED WITH COLESTIPOL" see abstract see page 118, left-hand column ---	1,3-11. 15-25
X	EP 0 373 507 A (SQUIBB & SONS INC) 20 June 1990	1,2,7, 11-15, 18,21
Y	see page 2, line 21-27; claims 1,2  see page 2, line 33-39; claims 4-9 see page 3, line 2-4 ---	1-10, 12-25
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  10 March 1997		Date of mailing of the international search report  21.03.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Kanbier, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/US 96/15854

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 475 148 A (SQUIBB & SONS INC) 18 March 1992	1,2,7, 11,18
Y	see page 3, line 20-23; claims 2-10  see page 3, line 1-5; example 4 see page 3, line 47-50 see page 2, line 18-55 ---	1-10, 12-25
X	THE JAPANESE JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 67, no. 3, 1995, pages 195-203, XP000618560 KUSUNOKI ET AL: "STUDIES ON ACAT INHIBITORY EFFECTS AN ENZYME SELECTIVITY OF F-1394, A PANTOTHEIC ACID DERIVATIVE" see page 199, right-hand column, line 1-3, paragraph 3 ---	1,15,18
Y	WO 94 26702 A (WARNER LAMBERT CO) 24 November 1994 cited in the application see page 7, line 22; example 5 see page 10, line 23-24; claims 1-13,15,17 ---	1-10, 12-25
A	WO 94 09774 A (MERCK & CO INC ) 11 May 1994 see page 10, line 14-21; claims 6-10 see page 16, line 5-29 ---	1-5,7-24
A	DIABETE & METABOLISME, vol. 21, no. 2, 1995, PARIS, pages 139-146, XP000618561 DAVIGNON: "PROSPECTS FOR DRUG THERAPY FOR HYPERLIPOPROTEINAEMIA" see page 140-141 see page 142, right-hand column - page 143 see page 144, right-hand column ---	1-25
L	ED. J.E.F. REYNOLDS: "martindale, the extra pharmacopoeia" 1993, THE PHARMACEUTICAL PRESS, LONDON XP002027255 see page 987-989 -----	1,2,7, 15,18,21

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 96/ 15854

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Remark: Although claim(s) 1 and 7-25  
is(are) directed to a method of treatment of the human/animal  
body, the search has been carried out and based on the alleged  
effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such  
an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

See continuation sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all  
searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment  
of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report  
covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is  
restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No. PCT/US 96/ 15854

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/210**

A compound cannot be sufficiently characterized by its pharmaceutical profile or its mechanism of action as it is done in Claims 1,2,7,11,15,18 and 21 as: "acyl-CoA cholesterol O-acyltransferase (ACAT) inhibitor" or "HMG-CoA reductase inhibitor". The search has been executed based on compounds specifically mentioned in Claims 3-6, 8-10, 16, 17, 19, 20 and 22-25 and in Table I. Furthermore, Claims 9 and 10 are grammatically not quite clear.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/US 96/15854

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0373507 A	20-06-90	AU 4591289 A	14-06-90
		CA 2003478 A	12-06-90
		JP 2223521 A	05-09-90
		US 5260305 A	09-11-93
-----			
EP 0475148 A	18-03-92	CA 2048395 A	24-02-92
		JP 4257518 A	11-09-92
-----			
WO 9426702 A	24-11-94	US 5491172 A	13-02-96
		AU 6831194 A	12-12-94
		CA 2158268 A	24-11-94
		CZ 9502966 A	11-09-96
		EP 0698010 A	28-02-96
		FI 955438 A	10-11-95
		HU 72653 A	28-05-96
		JP 8510256 T	29-10-96
		NO 954564 A	11-01-96
		SK 139695 A	06-11-96
		ZA 9403313 A	13-11-95
-----			
WO 9409774 A	11-05-94	US 5256689 A	26-10-93
		AU 5538794 A	24-05-94
-----			

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I		
A 6 1 K 31/235		A 6 1 K 31/235		
31/35	6 0 1	31/35		6 0 1
31/395		31/395		
31/40		31/40		
	6 0 7			6 0 7
31/44		31/44		
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), UA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AU, BB, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KR, LK, LR, L S, LT, LV, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, SD, SG, SI, SK, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN			